

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

No 127

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

JUSSEAUME Gérard-Edmond-Jacques

Né à PARIS, le 26 Avril 1907

EXTERNE DES HÔPITAUX

DE L'EMPLOI

DU

BACTÉRIOPHAGE DE D'HERELLE

comme Traitement des Otites moyennes suppurées

Président : M. SÉBILEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1931



LE DOYEN. M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINÉ.	Neurologie et Psychiatrie.
BINET.	Physiologie.
AUBERTIN. . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale.
DE GAUDART	D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY.	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE . . .	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri) . .	Chimie biologique.

MM.	
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE. . . .	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
HAZARD.	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING. . . .	Anatomie pathologique.
OLIVIER.	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Passeur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. . . .	Obstétrique.
VELTER.	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	RETTERRER	Histologie.
LEQUEUX. . . .	Obstétrique.	ZIMMERN	Physique.
M. LEROUX.	Anatomie pathologique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
CHIRAY		CHEVASSU	
DEBRE		HEITZ-BOYER	
DUVOIR		LE LORIER	
FIESSINGER		MATHIEU	
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique obstétricale.	MOCQUOT	
LÉVY-SOLAL		PROUST	
METZGER		SCHWARTZ	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez - l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE, LE DOCTEUR EDMOND JUSSEAUME

Qui fut mon premier maître,

En témoignage de ma filiale reconnaissance.

AU TRÈS RÉVÉREND PÈRE BRILLET

Supérieur de l'Oratoire

AU RÉVÉREND PÈRE GLEYE

Prêtre de l'Oratoire

In memoriam.

A MONSIEUR L'ABBÉ PASCAL

Archiprêtre de Saint-Genès-de-Thiers

Chanoine Honoraire du Chapitre de Clermont-Ferrand

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL JACQUET

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND CATHELIN

Chirurgien en chef de l'Hôpital d'Urologie

Ex-Chef de Clinique à la Faculté

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR ERNEST JACQUET

Ancien Interne des Hôpitaux

Ex-Chef de Clinique à la Faculté

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE SÉBILEAU
Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
à la Faculté
Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur de
présider cette thèse. Hommage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MON MAÎTRE MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ MOULONGUET

Laryngologiste de l'Hôpital Boucicaud

Qui fut l'inspirateur de cette thèse. Hommage de ma profonde et respectueuse gratitude pour la bienveillance avec laquelle il m'a accueilli dans son service, et guidé lors de la préparation de cette étude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ RAÏGA

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux

Ex-Chef de Clinique à la Faculté

Lauréat de la Faculté

Qui voulut bien apporter à mes travaux l'appui de sa grande expérience clinique du bactériophage, inspirer ma technique, et guider mon expérimentation. Hommage de reconnaissance pour l'enseignement reçu à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

Chirurgien de la Salpêtrière

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MÉE

Laryngologiste des Enfants-Malades

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE PÉRIER

*Assistant de la Consultation O.-R.-L.
de l'Hôpital Boucicaut*

MONSIEUR LE DOCTEUR DONIOL-VALCROZE

*Ancien Assistant de la Consultation O.-R.-L.
de l'Hôpital Boucicaut*

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Le phénomène de Bactériophagie

1. SA DÉCOUVERTE.

C'est à l'année 1909 que D'HERELLE lui-même fixe sa première expérience sur le phénomène de bactériophagie. Encore n'en vit-il pas tout de suite la portée.

Il étudiait alors (pour le diffuser) l'agent d'une épizootie des sauterelles, le *Coccobacillus acridiorum*, et c'est occasionnellement qu'il observa sur les tubes de repiquage des irrégularités de culture sous forme de taches vierges au milieu de colonies confluentes. Il les attribua à un microbe invisible qu'il pensa devoir être l'agent de la septicémie des sauterelles, le *coccobacillus* ne représentant qu'un microbe de sortie.

D'HERELLE étendit alors cette hypothèse à la fièvre typhoïde et à la dysenterie, et dès lors prépara des mélanges de filtrats des selles de malade, et d'émulsions de bacilles typhique et dysentérique, espérant provoquer chez l'animal, par leur injection, les symptômes de la maladie humaine. Ces mélanges il les cultiva d'autre part sur gélose, et il eut l'occasion de constater les « étrangetés de culture » observées avec le *coccobacillus acridiorum*.

Il nota bientôt que celles-ci ne se produisaient qu'avec les filtrats de déjections prélevées chez des convalescents. Aussi résolut-il d'étudier systématiquement le phénomène au cours de toute la durée de la maladie, chez un même malade.

En août 1916, il cultive donc chaque jour les déjections d'un dysentérique gravement atteint. Les cultures (bacille de Shiga) se développent normalement tant que dure la maladie. « Un jour, le tube préparé la veille resta stérile :

renseignements pris, le malade présentait une amélioration notable, bientôt suivie d'une franche convalescence. »

Il ne s'agissait donc plus d'un principe filtrant virulent pour le malade, mais virulent pour la bactérie. Le bouillon ainsi stérilisé est ajouté à une culture de bacilles de Shiga bien trouble, qu'il détruit à leur tour. D'HERELLE découvrait ainsi le phénomène des passages en série : l'étude de celui-ci lui permettait d'affirmer que le principe bactériophage était indivisible, capable de multiplication et d'adaptation : qu'il présentait donc les caractères de la matière vivante.

Ainsi la bactériophagie se séparait des phénomènes de bactériolyse et de bactérioclasie auxquels on avait tenté de l'assimiler.

Nous ne rappelons ces expériences liminaires que pour montrer combien dès le début le domaine de la bactériophagie s'avérait étendu, au moment où d'HERELLE concevait à peine la voie magnifique qu'ouvraient ses fécondes observations.

2. LE PHÉNOMÈNE DE BACTÉRIOPHAGIE « IN VITRO ».

Aussi bien d'HERELLE allait-il poursuivre de façon systématique son expérimentation. L'importance de ses conclusions est telle au point de vue clinique que nous croyons devoir résumer des faits aujourd'hui classiques.

a) *Isolement du principe bactériophage.* — Nous rappelons d'abord la technique d'étude que préconise d'HERELLE. Si l'on filtre sur bougie une émulsion susceptible de renfermer le principe bactériophage, celui-ci passe dans le filtrat : c'est donc un ultra-virus. Aussi bien peut-on le retenir sur une membrane de collodion, dans le cas où l'on voudrait étudier par exemple ses produits de sécrétion.

b) *Développement du bactériophage.* — Le bactériophage n'a d'autre milieu de culture que le corps bactérien aux dépens duquel il crée sa propre substance, « comme le mouton transforme en substance « mouton » l'herbe du pré » (HAUDUROY) (1).

Aussi la condition fondamentale du développement de ce bactériophage est-elle la présence dans le milieu de bactéries

(1) *Gazette Médicale*, juin 1930.

vivantes et normales. Du reste leur nombre est-il d'importance secondaire, la bactériophagie s'effectuant fort bien avec des concentrations variant de un à sept cent millions de corps bactériens par centimètre cube.

Par ailleurs, certaines circonstances favorisent le phénomène,

- l'alcalinité du milieu. $P^H = 7,8$ représente un optimum sauf variations individuelles ;
- une température à $37-38^\circ$, le bactériophage étant inhibé ou détruit au-dessous de 8° et au-dessus de 46° ;
- une viscosité réduite : l'augmentation de cette qualité rend le milieu réfractaire sinon à la lyse, du moins à sa propagation.

Enfin, les antiseptiques entravent l'action du bactériophage, même si la dose qu'on en ajoute ne ralentit pas le développement des bactéries. Le principe lytique n'est pas détruit, mais inactivé, car il ne s'exerce que sur « des bactéries vivantes et normales ».

c) *La bactériophagie en milieu liquide*. — On a vu que l'addition de principe bactériophage à une culture bactérienne bien trouble rendait celle-ci parfaitement limpide. Le phénomène essentiel est donc la dissolution des corps bactériens : il ne se produit que sur les bactéries vivantes, le moment critique étant pour celles-ci l'instant de la multiplication.

L'agent lytique, loin d'épuiser son action, se régénère au contraire. On doit admettre qu'il se multiplie, car la cent millième partie d'une goutte de la culture dissoute est capable de lyser une autre culture, et cela quel que soit le nombre des opérations de ce genre effectuées auparavant. On peut de même exercer indéfiniment l'action dissolvante par ces « passages en série ».

d) *La bactériophagie en milieu solide*. — L'étalement sur gélose d'une culture lysée de cette manière laisse la surface stérile et de plus impropre au développement de la souche de bactérie sensible.

L'étalement d'une culture inoculée avec une faible quantité de bactériophage donne une surface parsemée de taches vierges au milieu d'une culture normale. Ces taches vierges présentent les caractères de la surface entière de la gélose précédente. Elles sont constituées par des bactériophages isolés. Aussi restent-elles immuables, le bactériophage défendant son territoire contre l'envahissement des bactéries, mais

ne pouvant étendre son action par suite de la viscosité du milieu.

On obtient la lyse d'une culture en milieu liquide, en y portant un fin fil de platine mis au contact des taches parsemant la gélose. Celles-ci sont donc bien des colonies de bactériophages.

On dispose ainsi de méthodes permettant la numération des bactériophages et l'isolement de leurs races.

e) *Les passages en série.* — Nous avons vu en quoi consiste le phénomène des passages en série, l'un des premiers qu'observa D'HERELLE. Nous verrons plus loin les conclusions qu'il en tira sur la nature du « principe destructeur de bactéries ».

Ce qu'il faut retenir dès à présent, c'est la remarque que D'HERELLE fit de l'exaltation de la virulence du bactériophage à travers ces passages en série.

On peut de la sorte rendre un bactériophage quelconque de plus en plus actif vis-à-vis de la bactérie pour laquelle on désire que sa virulence s'exalte.

C'est là le principe de préparation des auto-bactériophages.

f) *Nature de l'action du bactériophage.* — C'est, nous l'avons dit, la multiplication, aux dépens de la bactérie, du principe bactériophage, qui constitue l'action véritablement pathogène de celui-ci. Il se fixe sur le corps bactérien, le pénètre et le fait éclater.

L'examen microscopique montre ces formes « éclatées » de bactéries : l'ultra-microscope décèle, au sein même des corps bactériens, de fins granules qui pour D'HERELLE constituent probablement l'image visible du corpuscule bactériophage.

C'est lui maintenant que nous allons étudier.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE II

Le bactériophage

Dépassant alors les constatations expérimentales, D'HERELLE conçoit la grandiose hypothèse de la nature vivante du bactériophage, et en apporte bientôt les preuves.

1. L'INDIVISIBILITÉ.

1^{re} Expérience. — D'HERELLE mélange dans 11 tubes une culture de bacille dysentérique à 250 millions de corps microbiens par cc., et des dilutions de liquide bactériophage actif, établies de la façon suivante :

Tube 1	250 millions de bacilles +	10^{-1} cc. de liquide bactériophage
— 2	—	$+10^{-2}$ —
— 3	—	$+10^{-3}$ —
— 4	—	$+10^{-4}$ —
— 5	—	$+10^{-5}$ —
— 6	—	$+10^{-6}$ —
— 7	—	$+10^{-7}$ —
— 8	—	$+10^{-8}$ —
— 9	—	$+10^{-9}$ —
— 10	—	$+10^{-10}$ —
— 11	—	$+10^{-11}$ —
— 12	témoin, émulsion bactérienne pure, sans bactériophage	

Puis il étale une goutte de chacune de ces émulsions sur douze tubes de gélose.

Après incubation à l'étuve à 37° , il constate que :

les géloses sur lesquelles ont été étalées les prélèvements des tubes 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} sont stériles ;

la gélose correspondant au tube 10^{-4} présente quelques traces de cultures de b. dysent. ;

la gélose correspondant au tube 10^{-5} présente une couche de bacilles parsemée d'une infinité de plages vierges confluentes ;

la gélose correspondant au tube 10^{-6} ne présente qu'une vingtaine de ces plages ;

la gélose correspondant au tube 10^{-7} offre deux plages ;

les géloses correspondant aux tubes 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} sont couvertes d'une culture normale semblable à celle du tube 12 témoin.

Ces caractères ne changent pas après une longue attente.

D'HERELLE en conclut que le phénomène restant identique dans sa qualité jusqu'au moment où il cesse de se produire, l'action bactériophagique est celle d'un principe indivisible, et non celle d'une lysine chimique dont la dilution progressive eût amené l'affaiblissement également progressif.

2^e *Expérience.* — D'HERELLE prépare une dilution de filtrat bactériophage contenant 10^{-10} centimètres cubes de principe lytique. Il en ajoute un centimètre cube dans chacun des 10 tubes qu'il a préalablement remplis de 9 cc. d'une émulsion à 100 millions de bactéries par cc.

Après quarante-huit heures d'étuve à 37° , trois de ces émulsions sont limpides, les sept autres sont troubles et contiennent une culture normale.

Par conséquent, bactériophagie totale dans trois émulsions, absence complète de bactériophagie dans sept autres.

« Il est évident que si le bactériophage se trouvait à l'état de solution dans la dilution 10^{-10} , chacun des 10 cc. de cette dilution 10^{-10} en aurait renfermé la dixième partie, c'est-à-dire qu'aucun de ces 10 cc. n'aurait été privilégié : chacun d'eux en aurait contenu une partie égale et les dix émulsions se seraient toutes comportées de la même manière, auraient été le siège d'un phénomène semblable. Or nous venons de voir que trois émulsions ont subi la bactériophagie, alors que sept ne l'ont pas subie, c'est donc que sur les 10 cc. répartis par quantités égales entre les dix émulsions, 3 cc. renfermaient du principe bactériophage, alors que les 7 autres en étaient dépourvus. Ceci est la preuve absolue que le bactériophage existe sous une forme discontinue, c'est-à-dire sous la forme corpusculaire » (D'HERELLE) (1).

(1) D'HERELLE. *Le bactériophage et son comportement* (pages 72-73).

— Il est possible de démontrer que ce corpuscule est indépendant :

1°) du corps bactérien, puisqu'on peut l'en séparer par filtration ;

2°) de la substance bactérienne elle-même, puisqu'il possède des propriétés antigéniques.

Expérience de BORDET et CIUCA. — Ces auteurs injectent :

à un lapin N° 1 des cultures normales de *B. coli* ;

— N° 2 — bactériophagées de *B. coli* ;

— N° 3 — secondaires.

Le sérum des 2 derniers lapins, après une série d'injections, présente des propriétés antibactériophages.

2. L'ASSIMILATION.

Un être autonome, s'il est capable d'accroître sa substance, doit, pour le faire, utiliser les substances hétérogènes renfermées dans le milieu où il se développe, c'est-à-dire assimiler.

Or on a pu démontrer que, si l'on inocule à 10 cc. d'émulsion bactérienne, un seul corpuscule bactériophage, il existe dans le milieu, après bactériophagie, un trillion de ces corpuscules. Par contre, il n'existe plus de bactéries.

Donc le bactériophage possède cette seconde qualité de la substance vivante, le pouvoir d'assimilation.

3. L'ADAPTATION.

Nous avons vu que certaines conditions de milieu étaient défavorables à la bactériophagie : il en est peu d'exclusives : bien plus, l'addition progressive à une suspension de bactériophages, de ces substances nuisibles (expériences faites avec la glycérine, le sublimé, etc...) rend les principes lytiques insensibles à des doses qui les auraient d'abord inhibés.

Surtout on a pu réaliser par les passages en série l'exaltation de virulence vis-à-vis d'une bactérie d'abord résistante, d'un bactériophage primitivement inactif. C'est donc que celui-ci a pu s'adapter à de nouvelles conditions d'existence, la substance vivante à son nouvel aliment.

A cette nouvelle espèce vivante qu'il venait de découvrir, d'HERELLE donnait le nom de *Protobios bacteriophagus*.

Il en affirmait ainsi l'unicité. Mais l'on peut croire qu'à travers les âges un être vivant de cette simplicité a puisé dans sa faculté d'adaptation, le pouvoir d'acquérir des propriétés notablement différentes. On a de la sorte découvert un bon nombre de races de bactériophages, actives chacune vis-à-vis d'une seule bactérie, voire d'une seule souche de bactéries, ou bien plus polymorphes, mais toujours capables d'acquérir dans certaines conditions, une virulence nouvelle.

Nous récapitulons, d'après d'HERELLE, la liste des bactériophages naturellement actifs découverts à ce jour. Ils s'adressent aux espèces suivantes :

- B. dysenteriae* (Shiga, Flexner, Hiss) ;
- B. intestinaux* para- ou pseudo-dysentériques ;
- B. agents des typhoses aviaires* (*eberthella sanguinaria* et espèces voisines) ;
- Pasteurella bovis* ;
- Pasteurella pestis* ;
- B. typhosus*, para A et B ;
- B. suipestifer* ;
- B. enteritidis* ;
- B. typhi murium* ;
- B. coli*, toujours résistant lors de son isolement ;
- Pneumobacille* de Friedlander ;
- B. de la flacherie* des vers à soie ;
- Proteus vulgaris* ;
- B. du rouget* du porc ;
- B. diphtheriae* ;
- Rhizobium radiculorum* (bactérie des nodosités des légumineuses) ;
- B. subtilis* ;
- Vibrion cholérique* ;
- Staphylocoques* divers ;
- Entérocoques* ;
- Streptocoques*.

Nous verrons plus loin le mode d'emploi pratique et la préparation des bactériophages pour la clinique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE III

La bactériophagie in vivo

En même temps qu'il poursuivait au laboratoire les expériences que nous venons de résumer, D'HERELLE reprenait l'étude de la bactériophagie chez les sujets vivants.

1°) Il démontrait que chez l'homme sain, chez l'animal, on pouvait déceler dans l'intestin les bactériophages de la flore normale et du *B. coli*. Ceux-ci font leur apparition dans les 10 jours qui suivent la naissance, et dans certains cas, leur virulence s'étend à d'autres bactéries, notamment aux bacilles dysentériques.

2°) D'HERELLE publie les premières observations concernant le comportement du bactériophage au cours des maladies infectieuses. Il démontre que l'évolution clinique suit pas à pas la marche de la virulence du bactériophage pour la bactérie pathogène. Voici l'une de ses observations :

« Marie Leb..., vingt-six ans, dysenterie légère à bacilles de Shiga : selles muqueuses sanguinolentes typiques. Entre à l'hôpital le huitième jour de la maladie, première selle sanglante l'avant-veille (1).

« Les déjections renferment, dès l'entrée à l'hôpital, un bactériophage actif contre le bacille de Shiga type (+) extrêmement actif contre *B. coli* (+ + + +), très faiblement actif contre le bacille de la maladie (+). Contre ce dernier bacille la virulence augmente au cours des trois journées suivantes,

(1) D'HERELLE exprime les degrés de virulence du bactériophage par les signes conventionnels suivants O = virulence nulle : + = faible : ++ = moyenne : +++ = forte : ++++ = très forte : +++++ = virulence maxima, c'est-à-dire dissolution totale des cultures en bouillon : stérilité des cultures sur gélose.

atteint son taux limite (+ + + +), fléchit (+ +), puis remonte définitivement (+ + + +) : l'état de la malade enregistre ces fluctuations. A la fin de la convalescence il ne reste qu'une légère activité (+) du bactériophage vis-à-vis de *B. coli*. »

D'HERELLE poursuit ses observations sur la fièvre typhoïde, la typhose aviaire, etc..., et vérifie sa conclusion : « Dans tous les cas, dit-il, les fluctuations de la virulence ainsi que les fluctuations de la résistance de la bactérie marchent de pair avec l'état du malade. »

La conséquence de ces faits se trouve être la diffusion, par les convalescents de maladies infectieuses, de bactériophages hautement virulents. L'eau, par exemple, mal protégée des contaminations fécales, vient à en renfermer, et cette circonstance heureuse marque le terme des épidémies.

3°) De telles découvertes justifiaient l'emploi du bactériophage en clinique, puisqu'on pouvait espérer, en introduisant dans l'organisme ce parasite des bactéries, reproduire un processus naturel de guérison. On ne manqua point de le faire, et la phagothérapie est actuellement assez universellement employée.

a) *Dysenteries bacillaires*. — Elles sont à la base des découvertes que nous venons de relater. L'emploi du bactériophage en ingestion y est facile et efficace.

b) *Colibacilloles*. — Le colibacille, agent d'infections anatomiquement très variées, fut attaqué par le bactériophage en ingestion, injection sous-cutanée, lavages vésicaux (cystites).

c) *Infections digestives et biliaires* (appendicite même). — On retrouve encore l'ingestion par la bouche, l'injection sous-cutanée, les pansements (après opérations sur des lésions purpurées).

d) *Typhoïde et paratyphoïdes*. — Résultats variables, souvent très brillants. On a préconisé, contre la véritable septicémie qu'est l'affection, l'injection intra-veineuse.

e) *Peste* (D'HERELLE) : injections dans le bubon pesteux.

f) *Staphylococcies* et suppurations diverses.
— furoncles et anthrax : le staphylobactériophage est employé : en pansements locaux, injections dans le furoncle ou au voisinage, injections sous-cutanées (abandonnées).

- panaris, abcès, plaies infectées : la technique actuellement préconisée par RAIGA est la ponction suivie d'injection de bactériophage dans le foyer qu'on n'évacue pas.
- dermatologie : on utilise dans diverses affections les pansements au bactériophage.
- urologie : nous répétons que les cystites ont souvent été guéries par les lavages vésicaux au bactécoliphage, ou aux bactériophages polyvalents.
- pédiatrie : M. RIBADEAU-DUMAS a injecté du bactéstaphyphage dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite à staphylocoques.
- ophtalmologie : des applications locales de bactériophage ont été suivies de succès (D^r CERISE).
- oto-rhino-laryngologie :

Le Docteur HALPHEN emploie dans son service le bactériophage pour la cure de lésions très variées :

- les abcès de l'amygdale en particulier (1) sont traités par l'injection de staphylobactériophage à 1 ou 2 cm. du foyer, associée à l'autohémothérapie.
- les infections nasales, rhinites purulentes, hématomes infectés de la cloison, sont améliorés par la phagothérapie : les sinusites maxillaires peuvent être traitées avec succès par ponction du sinus suivie d'injection de bactériophages polyvalents.
- les otites moyennes firent l'objet d'études depuis 1926. CAMUS relate dans sa thèse (2) l'observation d'une otite moyenne staphylococcique ayant engendré une otite externe ; toutes deux sont guéries rapidement par l'application d'une mèche au bactériophage antistaphy.

L'expérience fut reprise dans le service du docteur HALPHEN, et COCHARD obtient l'avortement, dans la moitié des cas environ, d'otites moyennes aiguës au début, par l'application, au contact du tympan, d'une mèche imbibée d'une suspension de bactériophages.

(1) HALPHEN et DJIROPOULOS. Communication à la Société de laryngologie des hôpitaux de Paris. Séance du 15 avril 1929, relatée dans les *Archives internationales de laryngologie*, novembre 1929.

(2) Pierre CAMUS. Traitement de l'otite externe furonculaire et de quelques autres staphylococcies en O R L par le bactériophage (*Thèse*, Paris 1926).

Dans les otites chroniques, il dit n'être parvenu à aucun résultat intéressant (1).

— C'est l'étude de ces cas que M. le docteur MOULONGUET nous a autorisé à reprendre dans son service. Mais pour éclairer cette pratique spéciale de la phagothérapie que nous avons mise en œuvre, il convient de passer en revue les conclusions qui se dégagent de l'expérimentation clinique décrite plus haut. Car ces conclusions ont guidé nos essais, inspiré notre technique et doivent être résumées avant ceux-ci.

L'expérience a, dans tous les essais cliniques, démontré :
la nécessité d'employer des races de bactériophages très virulents ;

la nécessité de porter l'agent thérapeutique au contact de l'agent infectieux.

La seconde condition est assez aisément réalisable dans les suppurations auriculaires.

Pour obéir à la première, certaines difficultés surgissent.

Il existe en effet des espèces microbiennes, dont toutes les souches sont vulnérables par une race quelconque de bactériophage. L'emploi d'un bactériophage de collection est toujours légitime, contre ces espèces homogènes.

Dans d'autres cas, le bactériophage n'est virulent que contre certaines souches d'une même espèce de bactéries : il attaque par exemple telle culture de staphylocoques : il reste impuissant contre une semblable. Contre ces espèces hétérogènes, la phagothérapie risque d'être inactive.

On a proposé, pour obvier à cet inconvénient, d'exalter par passages successifs sur des cultures des bactéries en cause chez le malade, un bactériophage qui deviendrait l'agent thérapeutique, dès que sa virulence serait convenable. L'auto-bactériophage (c'est le nom qu'on lui attribue) est-il donc appelé à rentrer dans la pratique, dès qu'on voudra mettre en œuvre la phagothérapie ? Nous ne le croyons pas.

Sa préparation relativement longue (4 jours) interdit d'y songer dans les cas d'urgence. La technique minutieuse de celle-ci nécessite un laboratoire largement outillé, et met certains praticiens dans l'obligation de renoncer à la phagothérapie si efficace. Enfin le résultat qu'on obtiendra sera-t-il

(1) Georges COCHARD. La bactériophagothérapie, état actuel de la question (*Thèse*, Paris 1930).

assuré et compensera-t-il les inconvénients de la méthode ? Là encore, l'expérience vient infirmer l'hypothèse. L'emploi d'un auto-bactériophage expose aux mêmes échecs que le stock bactériophage, s'il rencontre dans l'organisme les résistances que nous allons être amené à décrire.

Aussi pourra-t-on toujours donner la préférence au stock bactériophage, sous la seule réserve d'employer des mélanges de principes lytiques actifs sur des souches très variées. Le bactériophage s'adapte à l'élément qu'il doit attaquer : la virulence qu'il peut acquérir « *in vitro* », il l'acquerra « *in vivo* » (RAIGA).

C'est, en règle générale, avec des bactériophages de collection (sauf dans certains cas d'étude), qu'ont été faits les essais que nous venons de passer en revue, et obtenues les guérisons nombreuses qui ont consacré le succès de la bactériophagie.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE IV

Les antiphages

L'observation clinique venait donc confirmer les conclusions du laboratoire. Cependant, l'on notait certains insuccès qui attiraient d'autant plus l'attention que l'on obtenait d'autre part des guérisons nombreuses et rapides.

C'est au cours d'une longue expérimentation sur l'emploi du bactériophage de d'HERELLE dans les staphylococcies cutanées que RAIGA releva l'observation d'un de ces cas défavorables (1).

En voici le résumé : « Il s'agissait d'un homme de 51 ans, porteur d'un volumineux anthrax ulcéré de la nuque, évoluant depuis le 2 septembre et traité à partir du 10. Le malade n'avait pas cru devoir prendre sa température : pas d'albuminurie, pas de glycosurie. Traitement du 10 au 18 septembre : deux injections de 2 cc. de Bactériophage polyvalent, une injection locale le 14 septembre. Aucune amélioration : le pus commence à sourdre par un cratère central créé aux dépens de deux orifices de ponctions au thermocautère faites quatre jours avant notre examen. Préparation d'un auto-bactériophage qui est appliqué le 15 et le 16. Au lieu de s'améliorer, l'état local s'aggrave. Température à 39°. Le malade est hospitalisé et le traitement chirurgical classique est appliqué, suivi de pansements au Dakin : guérison, mais cicatrisation extrêmement lente. »

Voici donc un échec complet du traitement par le bactériophage. Il serait de la plus grande utilité d'en expliquer la cause. Les nombreux travaux publiés jusqu'ici et nos propres observations vont nous permettre d'élucider cette question.

(1) *Journal des Praticiens*, 1^{er} décembre 1928.

1°) Faut-il incriminer dans des cas semblables l'inaction du bactériophage vis-à-vis d'une bactérie résistante ? La preuve peut nous être facilement fournie par l'étude « *in vitro* » de la lyse du germe causal. Or, que lisons-nous dans les conclusions de RAIGA : « ...le prélèvement du pus avait montré la présence de staphylocoques dorés purs, et la culture mise en présence du bactériophage, puis de l'auto-bactériophage, était complètement lysée dans les délais normaux. » Il s'ensuit donc qu'un bactériophage lysant au premier passage une bactérie, peut ne pas provoquer une lyse semblable chez le vivant, que ce bactériophage ait été inoculé, soit directement dans la lésion, soit à distance par injections sous-cutanées ; cette dernière méthode paraissant d'ailleurs être le procédé le plus illogique de son introduction dans l'organisme.

2°) Puisqu'il ne s'agissait pas d'une bactérie résistante, était-on en présence d'un bactériophage à virulence atténuée ? Nous savons en effet qu'au laboratoire l'échec partiel ou total de la lyse d'une culture bactérienne est due à la virulence insuffisante du bactériophage correspondant qu'on lui oppose : c'est dans ces cas qu'on observe soit l'absence totale de lyse, soit la production plus ou moins rapide de cultures secondaires. Le réensemencement de ces dernières montre alors la production d'une véritable symbiose bactérie-bactériophage (culture mixte) très difficile à dissocier. Cependant nous avons vu qu'au cours de passages en série, le principe lytique exaltait sa virulence : il arrive à être très actif vis-à-vis d'une bactérie qu'il respectait au début : c'est là le principe de la préparation des auto-bactériophages. Dans le cas particulier qui nous occupe en ce moment, un auto-bactériophage avait été préparé : son application n'a pas été suivie de plus de succès. Mais, si l'on s'était trouvé en présence d'un germe résistant, l'emploi d'un auto-bactériophage aurait-il été le sûr garant de la réussite « *in vivo* » ? Certains auteurs l'affirment, mais nous ne trouvons pas, à l'appui de cette thèse, d'observations relatant l'évolution d'une lésion provoquée par une bactérie résistante, et guérie à la suite de l'application d'un bactériophage adapté : de semblables faits seraient tout à fait démonstratifs.

Au contraire, GRENET et ISAAC-GEORGES, RAIGA ont publié des observations vraiment troublantes, qui viennent ébranler singulièrement la réputation faite à l'auto-bactériophage, réputation dont la vogue semble être due à cette tendance, que nous avons nous-même trop souvent constatée, d'homologuer en thérapeutique le bactériophage à un vaccin, ce

qui conduit alors tout naturellement à considérer que, l'auto-vaccin étant supérieur au stock-vaccin, l'auto-bactériophage doit de même être supérieur au stock-bactériophage.

La question mérite d'être étudiée sans parti pris. N'y a-t-il pas, à notre avis, de plus bel auto-bactériophage que le bactériophage qui lyse spontanément une bactérie ? Or, ainsi que nous venons de le voir, la lyse « in vitro » n'entraîne pas forcément une lyse semblable « in vivo ». D'autre part, en cas de germe résistant, et c'est là nous semble-t-il un argument encore plus frappant, la guérison sur le vivant peut malgré tout, dans certains cas, être obtenue très rapidement par un stock-bactériophage. RAIGA a en effet rapporté de semblables observations, par exemple celle d'une suppuration anaérobie d'origine dentaire, et celle d'un abcès cervical à staphylocoques : la lyse de ce dernier germe n'a été obtenue « in vitro », par de multiples passages, que plusieurs semaines après la guérison du malade. Il est des plus vraisemblables que de telles guérisons peuvent être mises sur le compte d'une adaptation du bactériophage « in vivo », adaptation qui serait plus rapide et plus efficace que celle obtenue artificiellement « in vitro ».

N'est-ce pas là d'ailleurs la raison qui fait que les chercheurs découvrent et isolent tous les jours, dans les eaux des égouts de Paris par exemple, de nouvelles races particulièrement virulentes de bactériophages alors que, au laboratoire, il est impossible de fabriquer de toutes pièces, par des passages en série, tel ou tel bactériophage à volonté, et, de plus, qu'il est impossible de faire revivre des races qui sont mortes après avoir été découvertes, comme les bactériophages anti-pneumococcique, anti-diptérique et anti-gonococcique.

3°) Outre ces deux questions concernant la résistance microbienne ou la virulence du bactériophage, trouvons-nous d'autres explications aux échecs de la phagothérapie ? SAUVÉ (1) rapporte huit échecs et conclut : « Et voilà, Messieurs, à mon avis, le nœud de la question. Autre chose est le malade qui réclame un succès soudain obtenu avec le moins de manœuvres et d'examen possible, et autre chose est le malade d'hôpital que l'on peut relativement soigner à sa guise avec tous les modes d'examen... Cinq des malades rapportés plus haut avaient été, le premier en partie, et les autres intégralement soignés en ville. C'est là, je pense, la grosse raison de ces échecs » Plus récemment, P. HAUDUROY (2) accuse 25 à 30 % d'échecs et pense qu'il est très diffi-

(1) SAUVÉ. *Bull. et Mém. Société de chirurgie*, n° 9, 15 mars 1930.

(2) P. HAUDUROY. *Presse médicale*, n° 10, 4 février 1931.

cile d'en déterminer les raisons : faut-il incriminer, selon cet auteur, les « inconnues de l'état physiopathologique du malade » ou une « certaine sensibilisation de l'organisme ». C'est dans ces derniers cas qu'il aurait observé quelques guérisons après auto-hémothérapie. Alors cet auteur ajoute : « Devant l'échec relatif du bactériophage anti-staphylococcique appliqué seul, j'ai eu l'idée, chez certains malades dont les lésions récidivaient, d'associer un vaccin au principe lytique. » Des conclusions assez curieuses de ces auteurs, il nous paraît difficile de tirer un argument pratique.

4°) Cependant, de l'ensemble des travaux parus sur la phagothérapie, sur ses succès nombreux et sur ses échecs, il semble bien se dégager un fait certain : un bactériophage virulent lysant « in vitro » une bactérie, peut, sur le vivant, ne pas provoquer la guérison d'une infection causée par cette même bactérie. L'organisme vivant est donc susceptible de modifier les conditions dans lesquelles se produit la lyse au laboratoire. C'est là, nous semble-t-il, le véritable « nœud de la question », et nous trouvons dans les travaux successifs de RAIGA la solution de ce problème qui paraît si obscur à certains. Dans l'observation que nous avons citée plus haut, l'analyse du sérum du malade (recherches pratiquées par P. ROSENTHAL sur les conseils du Professeur d'HERELLE) avait montré que l'addition de ce sérum à une culture microbienne suffisait à empêcher la lyse qui était cependant obtenue parfaitement dans un ballon témoin, cette propriété antiphage entravant la lyse même à une dilution de 1/2000 (1). A la lumière de cette observation fondamentale de RAIGA, à laquelle d'autres sont venues ultérieurement apporter une éclatante confirmation, les échecs de la phagothérapie, non seulement reçoivent une explication scientifiquement contrôlable, mais encore peuvent être prévus avant tout traitement.

Comment peut-on mettre en évidence cette propriété antiphage du sérum ?

Deux expériences de ROSENTHAL apportent la réponse à cette question.

1^{re} Expérience. — Un tube contenant 10 cc. de bouillon stérile, reçoit X gouttes d'un bactériophage homologue de la bactérie infectante, plus II gouttes de sérum à examiner. Il est ensuite porté à l'étuve à 37° pendant 2 heures. Trois tubes de bouillon sont ensemencés avec une bactérie lysable par le bactériophage étudié. Le premier tube sert de témoin,

(1) P. ROSENTHAL. C. R. Soc. Biol., 20 octobre 1928.

le second reçoit le bactériophage normal, le troisième le bactériophage qui a été mis en contact avec le sérum. Quand il n'y a pas de différence entre le dernier et le premier, et qu'il y a lyse dans le second, le sérum contient un antiphage très actif.

2° *Expérience.* — Une émulsion de bactérie lysable reçoit 11 gouttes de sérum à examiner, puis elle est portée pendant 2 heures à l'étuve à 37°. Deux tubes de bouillon sontensemencés avec cette culture. Le premier sert de témoin ; le second reçoit du bactériophage actif normal. Un troisième tube sera ensemencé avec l'émulsion normale de bactérie lysable et son bactériophage. Quand le second tube se comporte comme le premier, et qu'il y a lyse dans le troisième, le sérum renferme un antiphage actif.

— Il existe donc deux sortes d'antiphages, l'un qui intéresse le germe (antiphage indirect de P. ROSENTHAL), l'autre qui représente une inhibition du bactériophage (antiphage direct du même auteur). Quant à nous, nous préférons, pour la clarté des faits et de leur exposition, adopter la nomenclature de RAIGA ; le premier est l'antiphage de résistance microbienne, le second est l'antiphage d'inactivité du bactériophage. C'est encore aux travaux de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière que nous devons avoir recours pour trouver une étude systématique des antiphages, surtout des antiphages de résistance microbienne, ceux d'inactivité du bactériophage, du fait de la mise au point d'une nouvelle technique de recherche, étant encore en cours d'expérimentation. Les statistiques de RAIGA nous apprennent que les antiphages de résistance, recherchés dans les staphylococcies en particulier, par rapport à deux germes, le staphylocoque et le streptocoque, sont relativement fréquents : on les rencontre dans 63,7 % des cas, l'antistreptophage seul ou associé à l'antistaphyphage représentant pour son compte 54,5 % d'entre eux. D'après cet auteur, même dans les staphylococcies pures, l'antistreptophage semble jouer un rôle prépondérant surtout au point de vue de la lenteur des guérisons, et à celui des récidives. Ce rôle qui, au premier abord, pourrait paraître paradoxal et, qu'un jour prochain, la question des mutations microbiennes pourra sans doute expliquer, est clairement mis en évidence par les pourcentages suivants calculés d'après le nombre des cas ayant guéri lentement :

antistaphy isolé.....	27 %
antistrepto isolé.....	41 %
antistrepto et antistaphy associés.....	55 %

Par contre, quand il y a absence complète d'antiphages, le succès rapide est obtenu dans 90,3 % des cas.

Nous ne saurions trouver une plus évidente démonstration de l'influence des réactions organiques sur la bactériophagie provoquée. Voici d'ailleurs l'opinion que le Professeur GOSSET a formulée sur les antiphages à la Société de Chirurgie (1) « Ces notions, sur l'importance clinique desquelles le Docteur RAIGA a été le premier à attirer l'attention dès décembre 1928, sont tirées d'une documentation importante réunie dans mon service ; elles jettent un jour nouveau sur l'évolution des lésions inflammatoires, qu'elles soient abandonnées à elles-mêmes ou bien qu'elles soient soumises au traitement par le bactériophage ; il semble même qu'elles puissent permettre de porter un pronostic sur ces lésions avant toute intervention thérapeutique. »

Si la réalité de l'existence des antiphages repose sur une base solide représentée non pas par des hypothèses, mais par de nombreux faits cliniques et scientifiques, leur origine réelle est encore inconnue. Tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'on les rencontre le plus souvent dans les infections chroniques ou récidivantes ; d'autre part, RAIGA a trouvé dans les antécédents de malades porteurs d'antiphages, atteints de staphylococcie, « et cela avec un pourcentage assez impressionnant, une vaccination quelconque par stock-vaccin ou auto-vaccin ». C'est d'ailleurs pour cette raison que l'association vaccin-bactériophage préconisée par HAUDUROY peut paraître assez inattendue. Enfin, SAUVÉ et JACQUEMAIRE accusent les injections sous-cutanées de bactériophage de produire des antiphages avec une rapidité telle que le bactériophage se trouve neutralisé « avant que la circulation ne l'ait porté à la lésion ». Nous croyons qu'il ne doit s'agir là que d'une supposition, tout au moins en ce qui concerne les antiphages de résistance microbienne, car nous trouvons dans les travaux de RAIGA des observations qui s'opposent catégoriquement à cette interprétation.

Bien que l'origine des antiphages n'ait pu jusqu'ici être éclaircie, deux notions paraissent avoir été mises en évidence par de multiples expériences :

- 1°) l'activité d'un bactériophage « in vitro » peut ne pas se produire « in vivo » ;

(1) A. GOSSET, *Bull. et Mém. Soc. nat. de chir.*, t. LVI n° 4, 29 janvier 1930

2^o) dans ces cas qui correspondent aux échecs de la phagothérapie, une réaction organique vient expliquer cet insuccès thérapeutique ; c'est à cette réaction qu'on a donné le nom d'antiphage.

La fréquence de ces réactions humorales aurait rendu fort aléatoires les résultats cliniques de la phagothérapie, si l'on n'avait réussi à mettre au point une méthode capable de lutter efficacement contre elles : nous voulons parler de l'auto-hémothérapie, dont l'action sur les antiphages, « action ignorée avant les recherches du Docteur RAIGA », expliquerait peut-être « les succès que compte à son actif cette méthode ancienne dont le processus n'a jamais encore été bien élucidé » (GOSSET) (1).

« Il en est de même de sa technique d'application qui est des plus fantaisistes. »

Le succès de cette méthode, c'est-à-dire « la disparition des antiphages, nous a cependant apporté la preuve scientifique que ceux-ci constituent une propriété transitoire du sérum sanguin : en même temps, il nous a fourni la preuve clinique de leur influence sur l'évolution des suppurations » (RAIGA).

C'est donc par des tentatives variées, par tâtonnements, que cette méthode fut éprouvée. Aucune technique sûre ne s'imposait encore.

RAIGA expérimenta d'abord sans succès l'auto-sérothérapie, puis il s'adressa à l'injection de sang total. Encore fallut-il arriver à fixer d'une façon rigoureuse l'échelonnement des injections, pour obtenir en clinique les résultats recherchés. Au laboratoire, la disparition des antiphages fut confirmée dans 96 % des cas.

On pourrait tenter l'auto-hémolysothérapie, telle qu'elle fut essayée dans le service de notre maître le docteur A. MOURLONGUET. 10 cc. de sang sont prélevés par ponction veineuse, mélangés dans la seringue même à 10 cc. d'eau distillée : le produit d'hémolyse est injecté dans la fesse. Nous n'avons pas fait l'expérience de cette méthode, l'aspiration et la réinjection des 20 cc. de sang nécessaires à l'efficacité de l'auto-hémothérapie nous ayant toujours paru possibles.

Nous reviendrons plus loin sur la technique de cette inter-

(1) A. GOSSET, *Bull. et Mém. Soc. nat. de chir.*, loco citato.

vention, telle que nous l'avons employée dans les infections auriculaires. Mais nous pouvons de suite conclure qu'en l'état actuel de nos connaissances sur les antiphages, la phagothérapie risque d'être un traitement incomplet, si l'on n'y ajoute systématiquement, surtout dans les affections chroniques ou récidivantes, l'emploi de l'auto-hémothérapie si simple à la fois et si efficace.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE UNIQUE

Préparation des stock-bactériophages

Nous avons vu que D'HERELLE affirme l'unicité de l'espèce *Protobios bacteriophagus*, susceptible d'acquérir par les passages en série des virulences diverses et actives.

Tel n'est cependant pas le mode de préparation des stock-bactériophages. Les races de l'espèce unique se sont différenciées à travers les âges, et il est facile d'en retrouver des exemplaires naturellement actifs vis-à-vis de souches nombreuses de bactéries hétérogènes. Par leur mélange on obtiendra un produit doué de virulences multiples.

Nous ne décrivons pas ces recherches du principe lytique dans les divers milieux naturels. Ceux-ci sont en effet très variés. L'eau d'égout, la terre et jusqu'à l'herbe des gazons fournissent aux laboratoires les éléments bactériophagiques les plus polymorphes.

Quoi qu'il en soit, une suspension de bactériophages est un élément complexe qui contient dans le milieu de culture où est faite la lyse (bouillon stérile) le bactériophage lui-même, et les produits de cette lyse, c'est-à-dire les corps microbiens, dissous.

On peut estimer la puissance d'attaque d'une de ces suspensions en raison du nombre de bactériophages par centimètre cube de bouillon.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Déductions thérapeutiques

Le moment est venu de tirer, des conclusions que nous a fournies l'étude de la bactériophagie au laboratoire et en clinique, les indications de la thérapeutique phagothérapique des otites moyennes suppurées.

— Porter un bactériophage virulent au contact du pus auriculaire ;

— Lutter par l'auto-hémothérapie contre les antiphages qui portent obstacle à son action.

1. BACTÉRIOPHAGE.

Quel bactériophage employer ? Un stock-bactériophage, nous avons vu pourquoi. Quelle race choisir ? Evidemment, l'on peut se laisser guider par l'enseignement qui résulte de nombreux examens auriculaires. Ceux-ci révèlent que la flore microbienne des otites est rarement univoque. On y rencontre le pneumocoque, le proteus, le pyocyanique et bien d'autres encore. La part prépondérante revient au streptocoque et au staphylocoque doré. Nos propres recherches nous ont révélé deux fois des cas singuliers :

Le pus de la malade de l'observation 13 renfermait du colibacille pur ;

Celui de la malade, observation 12, du staphylocoque pur.

Nous avons cru devoir employer un mélange de races de bactériophages de virulences diverses. Nous dénommerons ce mélange bactériophage polyvalent. Il renfermait :

Staphy - phages	=	3.000.000.000	} par centimètre cube de culture lysée
Strepto- »	=	500.000.000	
Proteus- »	=	600.000.000	
Pyocyaneus- »	=	250.000.000	
Coli- »	=	150.000.000	
Para-coli- »	=	150.000.000	
Pneumobacille-»	=	150.000.000	
Enterococcus- »	=	100.000.000	

Dans un seul cas (obs. 10) nous nous sommes adressé à un mélange ne renfermant ni Coliphage, ni Enterococcus-phage, par contre plus riche en strepto, pneumobacille, pyocyaneus et para-coliphages. Ce mélange donne de bons résultats dans les infections nasales et leurs complications (sinusites). Or il s'agissait d'otorrhée tubaire. Nous n'avons pu tirer aucune conclusion de cette observation incomplète, mais la première formule a donné de forts bons résultats : on peut donc s'y tenir : le Coliphage qu'elle renferme ne paraît pas inutile, si l'on en croit l'examen de pus rapporté plus haut (obs. 13).

2. AUTO-HÉMOTHÉRAPIE.

L'étude des antiphages nous a montré la nécessité de son emploi systématique. Dans les cas aigus, chez les enfants, moins suspects de telles réactions sanguines, nous nous sommes abstenus... provisoirement. L'échec de la phagothérapie nous aurait incité à y recourir avec quelque retard, mais le besoin ne s'en fit sentir qu'une seule fois.

L'observation 6 démontre presque expérimentalement l'utilité de l'auto-hémothérapie ; l'amélioration ne survient qu'au moment où l'on se décide à la mettre en œuvre.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE II

Technique du traitement des infections auriculaires par le bactériophage

— Ainsi conduit à l'emploi d'une thérapeutique générale et d'une thérapeutique locale, nous avons procédé de la façon suivante :

1. AUTO-HÉMOTHÉRAPIE.

La ponction aseptique de la veine et la réinjection du sang dans la fesse ne nécessitent aucune description particulière.

Par contre la question des doses, celle de la répétition des injections semblent avoir une importance capitale. Nous avons d'abord employé les doses de 5 cc. puis de 10 cc. de sang. Mais bientôt instruit par l'expérience de RAIGA, nous avons porté ces quantités à 20 cc. par injection. Nous avons de plus fondé notre technique sur le principe de l'échelonnement cadencé des injections. Celles-ci sont répétées six fois à date fixe sur l'espace de 27 jours (1).

Nous nous sommes abstenus de l'emploi de l'auto-hémothérapie dans les cas aigus ou subaigus (observations 5 et 11) où la présence d'antiphages paraissait peu probable. L'évolution fut d'ailleurs favorable par la seule thérapeutique locale.

(1) Dr RAIGA. Traitement des infections staphylococciques par le bactériophage de D'HERELLE. Extrait de la *Revue médicale universelle* (sept.-nov. 1930).

Nous avons agi de même chez les jeunes sujets (obs. 4, 10 et 11). On pourrait dans ces cas employer l'injection du sang de la mère, à doses moindres (5 cc.). Nous n'avons pas mis cette solution en pratique. Dans deux cas, nous avons obtenu la guérison par la thérapeutique locale. Dans le troisième, le malade fut perdu de vue au bout de 10 jours.

2. BACTÉRIOPHAGE.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous avons employé un stock-bactériophage polyvalent (1).

En aucun cas nous n'avons eu recours à :

- la voie veineuse,
- la voie digestive,
- la voie sous-cutanée.

La première semble répondre aux infections générales : peut-être trouverait-elle son emploi dans certaines septicémies otogènes : l'occasion ne nous a pas été donnée de l'employer.

La voie digestive nous a semblé fort aléatoire.

Quant à la voie sous-cutanée, elle ne semble pas, dans les cas les plus favorables, donner des guérisons particulièrement rapides. Elle risque d'amener une aggravation des lésions locales, s'il existe des antiphages dans le sérum du malade. Elle semble enfin renforcer l'action nocive des antiphages de résistance, de sorte qu'on observe fréquemment chez les malades ainsi traités, des récives tenaces contre lesquelles la thérapeutique phagothérapique est désarmée, l'auto-hémothérapie perdant elle-même son efficacité (2).

Reste la voie directe, c'est-à-dire l'instillation « in situ ». Son emploi dans de multiples cas de staphylococcie cutanée, dans les abcès du sein, dans les phlegmons de la région sous-maxillaire (RAIGA) l'ont toujours montrée efficace, et exempte de dangers même en présence d'antiphages constatés dans le sérum. Cette méthode nous a semblé la meilleure, la plus pratique. Voici comment nous l'avons employée :

— Deux cas se présentent lors d'une otite moyenne :

(1) Les bactériophages employés dans nos observations sont issus des souches du laboratoire du professeur d'HERELLE.

(2) Dr RAIGA. Traitement des infections staphylococciques par le bactériophage de d'HERELLE. *R.M.U.*, sept.-nov. 1930.

Ou bien le tympan est perforé et l'abcès est ouvert à l'extérieur (otites aiguës après paracentèse, ou bien spontanément perforées, otorrhées chroniques).

*Chez de tels sujets, nous avons utilisé la double thérapeutique suivante :

1. Thérapeutique faite par le malade : instillations de bactériophage suivant la technique habituelle.

Chaque soir le malade verse dans le conduit auditif 1 ou 2 centimètres cubes de la préparation de bactériophage-stock polyvalent. Il laisse le liquide au contact de la caisse 5 minutes, puis il sèche l'excès à l'entrée de l'oreille.

Les instillations sont répétées toutes les 24 heures, car ce laps de temps est, pour HALPHEN et DJIROPOULOS, celui de l'élimination par l'organisme du principe bactériophage.

2. Chaque fois que le malade vient nous trouver pour une auto-hémothérapie, nous portons nous-même dans la caisse 2 cc. du même stock-bactériophage, réalisant ainsi un brassage du pus avec le principe lytique, et laissant celui-ci au contact des lésions.

Nous avons d'abord employé pour ces soins spéciaux la canule d'HARTMANN, dont l'introduction nous parut bientôt impossible à travers certaines perforations tympaniques minimes. Aussi l'avons-nous remplacée par une simple aiguille de calibre 12/10 de millimètre choisie assez longue (aiguille à ponction lombaire) épointée. Nous lui avons donné la double courbure de la canule d'HARTMANN. Elle lance donc son jet vers le toit de la caisse : l'extrémité opposée s'adapte aisément à une seringue de Pravaz de 2 ou de 5 cc.

— Enfin, nous avons pensé pouvoir traiter les otites aiguës avant la perforation tympanique (obs. 11).

Dans ce cas, c'est à travers la membrane qu'il faut porter le bactériophage dans la caisse. Nous avons utilisé une aiguille coudée de 10/10^e de millimètre, adaptée par vissage à une seringue métallique pour anesthésie locale.

De très petites quantités de liquide peuvent être ainsi portées dans la caisse contenant du pus sous pression, 1 cc. au plus, et l'injection en est déjà fort douloureuse.

Pour la ponction, elle nécessite, soit l'anesthésie locale au liquide de BOYAIN, soit l'anesthésie générale au chlorure d'éthyle.

— Le traitement par le bactériophage exclut toute autre thérapeutique anti-infectieuse, soit générale, telle que vac-

cins ou sérums, uroformine, aspirine, et surtout quinine, soit locale, et nous n'avons employé durant les cures ni eau oxygénée, ni alcool, ni Dakin, etc...

Une seule exception fut faite. Le pus prélevé sur certains fonds de caisse étant fortement acide, et le bactériophage agissant en milieu neutre et mieux alcalin, nous avons été conduit à l'emploi de sérum bicarbonaté à 3 % instillé dans l'oreille avant le bactériophage.

Dans 2 cas (obs. 7 et 8) nous avons prescrit des bains alcalins biquotidiens dans les 3 jours précédant le traitement actif.

Dans une autre observation (N° 10), c'est avant chaque instillation de bactériophage que le malade recevait le bain alcalin.

Aucune conclusion formelle ne nous a paru se dégager de ces trois essais.

D'autre part, le traitement nasal (collargol) nous a toujours paru un adjuvant indispensable de la cure entreprise sur l'oreille moyenne.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE III

Observations cliniques

OBSERVATION 1. — M^{me} B..., 30 ans, ne présente dans ses antécédents personnels qu'une otite suppurée, vite guérie, à la suite d'une rougeole survenue à l'âge de 6 ans. En mars 1930, à la suite d'un coryza s'établit un écoulement purulent de l'oreille droite, qui évolue sans douleurs mais passe à la chronicité et, durant 6 mois, résiste à tous les traitements. Il y a des céphalées occipitales violentes, par crises, et des bourdonnements d'oreille permanents. Pas de fièvre. Le 5 novembre, l'écoulement est abondant : pus bien lié d'odeur fétide ; à l'examen, large perforation tympanique antéro-inférieure laissant voir un petit polype.

Traitement : Instillations quotidiennes de bactériophage polyvalent ; auto-hémothérapie à dates fixes échelonnées ; à ces dates, lavages de la caisse avec la petite canule imitée d'Hartmann.

Sauf exceptions que nous signalerons à leur place, nous avons toujours employé cette technique et nous n'y reviendrons pas. L'auto-hémo à dose de 20 cc., sauf dans les 2 premières observations où nous avons d'abord employé 5, puis 10 cc. de sang (à trois ou quatre reprises).

Evolution. — Le 17 novembre, l'écoulement est toujours très abondant : il n'y a plus de céphalées ni de bourdonnements d'oreille. Le traitement est mal suivi par la malade à partir du 26 novembre, l'auto-hémo ne peut être faite et, le 11 décembre, tout est revenu comme par le passé. Au début de janvier 1931, le traitement est repris régulièrement. On enlève le polype le 27 janvier. Le 3 février, la malade dit que l'écoulement a diminué, mais cela n'apparaît pas à l'examen qui est peu encourageant. Cependant le 7 février, dernier jour du traitement, elle affirme que l'otorrhée n'est plus qu'intermittente. Cette fois, on recueille au fond de la caisse juste assez de pus pour permettre un ensemencement sur gélose. Il n'y a plus de céphalée ni de bourdonnements d'oreilles.

OBSERVATION 2. — M^{me} T..., 31 ans, a présenté des otorrhées fréquentes de chaque côté. Cette fois il s'agit d'un écoulement de l'oreille gauche, lequel débute en janvier 1929, à la suite d'une

infection aiguë des voies respiratoires supérieures. L'eau oxygénée et l'alcool sont longtemps utilisés : le conduit est irrité, mais l'otorrhée persiste. Une amélioration survient en octobre 1930, après l'institution d'un traitement nasal. Mais si l'otorrhée est moins abondante, elle est maintenant fétide : il y a de la céphalée et des vertiges.

Au premier examen, 18 novembre 1930, tympan totalement détruit, fond de caisse rouge, couvert de pus : audition diminuée. Traitement usuel.

Le 3 décembre, disparition des signes fonctionnels.

Le 9 décembre, l'écoulement est tari : l'extrémité du porte-coton poussé jusqu'au fond de caisse revient un peu humide : il ne s'agit plus de pus, mais d'une sérosité incolore et inodore.

Malade revue un mois après : pas de récurrence.

OBSERVATION 3. — M. T..., 25 ans, voit s'établir en octobre 1930, à la suite d'une rhinite prolongée, une otorrhée droite, bientôt fétide : l'eau oxygénée reste sans action. Le 22 novembre 1930, on voit au speculum, après nettoyage du conduit rempli de pus fétide, un polype inséré dans l'angle postéro-supérieur de la caisse, qui oblitère presque complètement l'oreille externe.

Traité d'abord sans auto-hémo, le malade ne remarque une diminution de l'écoulement que le 13 décembre, 4 jours après la première injection de sang. Le polype est enlevé le 17 décembre : le 3 janvier, on reprend le traitement comme si rien n'avait été fait. L'écoulement est tari le 16 janvier, mais reparait à la suite d'une grippe : un nouveau polype est enlevé le 27 janvier 1931. Le pus n'est pas très abondant, mais il est fétide. Le malade n'est pas revu.

OBSERVATION 4. — Le jeune L..., 5 ans, est le 9^{me} enfant d'une famille d'adénoïdiens sujets aux otites à répétition. Lui-même présente, depuis septembre 1930, un écoulement abondant de pus bien lié, épais, par l'oreille droite. Il est sujet aux rhumes : sa respiration nasale est insuffisante. L'écoulement laisse, sans soins, n'a nulle tendance à diminuer, et le 5 novembre il est aussi abondant qu'au début. A l'examen, perforation antéro-inférieure laissant voir la partie basse d'un polype. Bon état général, pas de fièvre. Grosses amygdales : végétations.

Le traitement ne comportera ni auto-hémo, ni lavages de la caisse mais seulement les instillations quotidiennes de bactériophage.

D'ailleurs le 10 novembre l'écoulement a diminué : le 15 novembre la mère dit qu'il a cessé, cependant la perforation laisse suinter un peu de liquide filant. Le surlendemain, 17 novembre, on fait l'ablation des amygdales et des végétations.

Le 26 novembre, l'otorrhée est tarie : à l'examen, le tympan a repris ses repères : il est cicatrisé et la différence est nulle avec l'oreille gauche.

OBSERVATION 5. — M. W..., 18 ans, souffre le samedi 22 novembre 1930 de violentes douleurs de l'oreille droite, survenues après un coryza aigu. Le surlendemain apparaît un écoulement purulent abondant. Les douleurs s'atténuent : la surdité est complète.

Le mercredi 26, date du premier examen, perforation antéro-inférieure circulaire du tympan droit, large de 3 ou 4 $\frac{m}{m}$, au contour très enflammé : le reste de la membrane est rouge, sans repères visibles.

Traitement : uniquement instillations faites par le malade.

Samedi 29 novembre, disparition des douleurs, de l'écoulement, amélioration de l'audition. Le tympan est cicatrisé de couleur à peine rosée ; le manche du marteau se dessine.

OBSERVATION 6. — M^{me} N..., 33 ans, présente une otorrhée gauche remontant à 1926 : elle a débuté sans fracas ; le premier signe qui attire la malade est la surdité ; cependant celle-ci s'aperçoit bientôt d'un écoulement purulent peu abondant : il suffit à tacher les cotons mis à l'entrée de l'oreille et oblige à les renouveler deux fois par jour. Surdité, vertiges, bourdonnements d'oreille. Aucun traitement n'a été essayé avant le bactériophage.

Le 28 novembre, l'examen révèle la disparition totale du tympan : le fond de caisse rouge est couvert d'un suintement séropurulent. Audition des sons graves diminuée, Weber latéralisé du côté gauche.

De la date du premier examen jusqu'au 2 décembre, le bactériophage est employé seul, en instillations faites par la malade, uniquement. Aucune amélioration : le résultat de la thérapeutique devait être cependant rapide, puisqu'après l'auto-hémo pratiquée ce jour-là l'otorrhée se tarit ; le 6 décembre, le fond de caisse est sec. Les signes fonctionnels ont disparu, sauf la surdité.

OBSERVATION 7. — M. M... n'a jamais eu à se plaindre de ses oreilles jusqu'à 1928, cette année-là voit l'apparition d'un écoulement intarissable de l'oreille droite. Il est parfois très abondant, mais il ne cesse quelques jours qu'en octobre. Bourdonnements d'oreille incessants.

Le 28 novembre, on voit après nettoyage du conduit rempli de pus, le fond de caisse rouge, granuleux : l'écoulement est très fétide.

Pas d'auto-hémo jusqu'au 9 décembre. Une série est entreprise, mais interrompue le 20 décembre par le départ du malade pour le Luxembourg. On prescrit des bains alcalins que M. M... fera matin et soir durant tout son voyage.

Le 12 janvier 1931, le traitement est repris régulièrement et complètement.

Aucun changement jusqu'au 3 février : à cette date, l'écoulement diminue au dire du malade. On aperçoit un polype de la caisse qu'on décide d'enlever le surlendemain.

M. M... revient le 5 février pour cette intervention : il déclare que l'oreille a cessé de couler. On a la surprise de trouver à l'examen local le polype qui l'avant-veille baignait dans le pus, sec, rosé, en relief sur un fond de caisse parfaitement net. On note qu'il reste une petite bande circulaire de membrane tout autour du cadre tympanal, et qu'en somme il s'agit d'une vaste perforation centrale.

Le docteur Moulouquet confirme cet examen. Un porte-coton

introduit dans la caisse, promené autour du polype et derrière lui, revient absolument sec. Il conseille l'ablation du polype, ce qui est fait, et recommande de surveiller le malade, chez qui ne survient aucune récurrence. Les bourdonnements ont totalement disparu, pour la première fois depuis deux ans.

OBSERVATION 8. — M^{me} M..., 54 ans, a depuis l'enfance des écoulements intermittents de pus par l'oreille droite. Divers traitements ont été essayés : au début de décembre on essaie notamment le Dakin, mais l'écoulement devient fétide, il y a des vertiges, et le docteur Périer propose l'évidement pétro-mastoïdien qui n'est reculé qu'en raison du mauvais état du cœur chez cette malade basedowienne. On essaiera encore le bactériophage.

Le 18 décembre, on note à l'examen le fond de caisse blanc, couvert de pus fétide : la phagothérapie est instituée ce jour-là, précédée du 15 au 18 de bains alcalins. Le 27 décembre l'otorrhée est tarie ; fond de caisse mat, plus de vertiges.

La malade, suivie par le docteur Moulonguet et le docteur Périer, est d'ailleurs revue en février ; elle présente de l'eczéma du pavillon, mais le fond de caisse est normal.

OBSERVATION 9. — M^{me} H..., 40 ans, a vu couler son oreille droite durant un mois, il y a quatre ans. Cette fois elle consulte pour l'oreille gauche ; elle se plaint de bourdonnements qu'elle y perçoit sans arrêts. Le conduit est obstrué par une otite externe : trois mèches au nitrate d'argent et des bains d'eau d'Alibour ont raison de cette inflammation. C'est alors qu'on s'aperçoit d'un écoulement purulent de l'oreille moyenne, au début de décembre. A l'examen, le conduit étant bien nettoyé, on voit que le tympan, très rouge, existe encore : le manche du marteau à peine dessiné, très oblique en dedans, fait croire que la membrane s'applique au fond de caisse. Cependant l'emploi du speculum de Siegle permet de la faire mouvoir. La perforation est en avant et en bas de ce tympan déformé, le stylet peut la contourner, et les lavages de la caisse sont permis par cette voie.

Il n'y a pas de douleurs, mais les bourdonnements persistent : il y a des vertiges.

Le traitement usuel est mis en œuvre le 13 décembre : et dès le 27, l'écoulement diminue. Nous ne pouvons suivre nous-même cette malade après le 31 décembre et nous avons en vain cherché à savoir les résultats d'examen pratiqués le 7 et le 11 janvier 1931. L'auto-hémo et les instillations ont été cependant faites ponctuellement et, vers cette date, au dire de la malade, l'otorrhée disparaît.

Nous revoyons M^{me} H... le 5 février, toujours en bonne santé : l'examen, fait par le docteur Moulonguet, montre le tympan de couleur normale avec le manche du marteau bien dessiné, en position normale : une bande fibreuse cicatricielle occupe la place de la perforation. Les bourdonnements ont disparu, et une rhinite grippale n'a, au mois de janvier, eu aucun retentissement sur l'oreille.

OBSERVATION 10. — Marcel A..., 6 ans, présente à la suite d'un coryza, au début de décembre 1930, quelques douleurs à l'oreille droite : bientôt s'établit un écoulement profus de pus bien lié.

A l'examen (18 décembre 1930), tympan sans repères, strié de vaisseaux, portant en avant une perforation de 1 $\frac{1}{2}$ mm de diamètre, aux bords brillants, animés de battements. Végétations adénoïdes.

Traitement : uniquement instillations de bactériophage polyvalent de formule un peu différente de celui qui est employé habituellement : chaque instillation est précédée de lavages alcalins.

Le 27 décembre l'écoulement a diminué, mais le malade n'est plus revu ensuite.

OBSERVATION 11. — Marcelle K..., 3 ans, enfant sujette aux rhinites et rhinopharyngites, n'a jamais eu d'otite. Une scarlatine à l'âge de 2 ans n'a amené aucune complication auriculaire. Une rhinite séreuse dure depuis 2 mois, d'ailleurs sans soins, quand, le 1^{er} janvier 1931, la petite fille se plaint de très vives douleurs à l'oreille gauche, puis le 2 janvier elle souffre du côté droit. Ces douleurs présentent des paroxysmes violents. La fièvre semble probable, car la peau de l'enfant est brûlante, au dire de la grand'mère, qui cependant n'a pas cru devoir prendre la température.

A l'examen, les deux tympans sont rouges, bombés dans toute leur surface. Aucun repère n'est visible : la pression de l'antre et du bord postérieur de la mastoïde est douloureuse, et le docteur Périer pose formellement l'indication d'une double paracentèse, mais, avant de s'y résoudre, on décide de tenter le bactériophage en injection dans la caisse. Celle-ci sera faite sous anesthésie générale au chlorure d'éthyle. 2 centimètres cubes de bactériophage sont aspirés dans une seringue métallique à anesthésie locale, munie d'une longue aiguille coudée. L'air introduit avec le liquide est soigneusement expulsé.

A gauche, l'aiguille est introduite au centre de la tuméfaction tympanique : un mouvement de la petite malade la fait ressortir. On l'enfonce à nouveau, en arrière de la première piqûre, et un centimètre cube est poussé dans la caisse. Une partie du liquide sort avec du sang à travers la première perforation, de sorte qu'une partie du conduit se trouve remplie de liquide séro-sanguinant.

A droite, l'injection réussit d'emblée : elle est faite en arrière et en bas, assez près du cadre tympanal. Lorsqu'elle est terminée, il ne sort pas de sang ni de liquide par l'orifice de piqûre. On a porté de ce côté $\frac{3}{4}$ de cc. dans la caisse.

Les soins ainsi donnés, l'enfant s'endort : emmenée chez elle, elle passe une journée et une nuit très calmes.

On a prescrit l'application de compresses chaudes derrière les oreilles et de bains du conduit au sérum physiologique tiède, du collargol dans le nez. Ces soins semblent avoir été suivis régulièrement.

Le mardi 6 janvier, on trouve à l'examen : tympan moins rouge à droite, bombant moins ; à gauche, un caillot de sang couvre la partie inférieure du tympan : la partie haute est très rouge et bombe.

Le mercredi 7 janvier on note :

— à gauche, tympan rouge seulement au niveau de la mem-

brane de Shrapnell : le conduit bien nettoyé laisse voir la partie inférieure du tympan dépolie, encore en saillie, mais on voit la courte apophyse ;

— à droite, l'amélioration est plus nette, le tympan n'est plus rouge (à peine congestionné en haut) : il ne bombe plus ; le manche du marteau est bien dessiné : il n'y a pas de tache lumineuse, le tympan est dépoli, grisâtre, de surface irrégulière.

Le vendredi 9 janvier, température aux environs de 37°.

— Oreille droite : amélioration marquée, le tympan a repris sa concavité en haut et en bas.

— Oreille gauche : également en progrès, la membrane de Shrapnell est cependant rose en haut et bombe légèrement.

L'amélioration se poursuit au cours de la semaine suivante. Dernier examen le 24 janvier : les tympans sont gris, sans taches lumineuses ; les manches des marteaux sont bien dessinés.

Il n'y a plus de signes fonctionnels ou généraux.

OBSERVATION 12. — M^{me} P..., 33 ans, a depuis 1916 une otorrhée droite qui résiste à tous les traitements : l'apparition de céphalée, vertiges, justifie un évidement en 1927 ; les suites sont bien surveillées et les signes disparaissent, mais en 1928, l'oreille gauche se met à couler par intermittences. Actuellement elle laisse suinter un pus peu abondant, mal lié, fétide, contenant uniquement du staphylocoque. A droite, la cavité d'évidement suppure depuis quelques jours. Bourdonnements dans les deux oreilles.

A l'examen, à droite, cavité d'évidement présentant du pus sur sa paroi profonde. A gauche, tympan épaissi, offrant deux perforations séparées par une bande fibreuse oblique : l'une, antérieure et supérieure, ovale ; l'autre, tout à fait inférieure, ronde. L'une et l'autre sont peu étendues.

Respiration nasale médiocre, nez infecté : déviation de cloison et hypertrophie des cornets. Le traitement est entrepris le 30 janvier. Le 10 février, le côté de l'évidement est sec. Aucune amélioration à gauche. Il en est de même à la fin du traitement qui n'a pu parvenir à tarir l'otorrhée à gauche.

OBSERVATION 13. — M^{me} C..., 45 ans, a vu en 1929 s'établir une otorrhée droite, peu abondante : depuis quelques mois, bourdonnements, vertiges.

Le 29 janvier, elle se met à souffrir de son oreille malade, au cours d'une grippe, qui évolue encore lors du premier examen : la malade est pâle et fiévreuse.

A l'examen, le conduit est souillé de pus, on le prélève pour une culture (l'examen bactériologique devait déceler du colibacille pur) : après nettoyage, on voit le tympan très rouge, bombé sur toute son étendue, mais surtout dans sa partie postérieure ; aucune perforation n'est visible. La malade ne souffre plus et sa mastoïde est indolore.

Il semble s'agir d'une otorrhée réchauffée : l'écoulement du pus faisant présumer une perforation que l'examen ne révèle pas, on pratique uniquement des bains d'oreille au bactériophage, avec une auto-hémo de 20 cc. d'emblée.

Le 3 février, le conduit est vide de pus : le tympan, toujours très rouge, bombe moins, mais la saillie postérieure persiste ; elle se différencie mieux du reste de la membrane et on peut la soulever au stylet. Il s'agit d'un polype qu'on enlève à l'anse, et l'on voit alors une perforation qui permet l'introduction de la petite canule : on introduit dans la caisse 2 cc. de bactériophage, et l'on fait une seconde auto-hémo.

Le 10 février, l'écoulement est complètement tari : l'oreille a repris ses repères normaux ; en bas et en arrière, petite cicatrice fibreuse circulaire.

OBSERVATION 14. — M. A..., 51 ans, rhino-pharyngite depuis quelques jours. Le 3 février, violentes douleurs de l'oreille droite. À l'examen, le 4 février, tympan très rouge, très bombé, sans repères visibles. Douleur vive à la pression de l'antre et du bord postérieur de la mastoïde.

Après anesthésie de la membrane au Bonain, l'aiguille est introduite à travers le tympan, sans douleur. On pousse quelques gouttes de bactériophage dans la caisse : cette introduction du liquide est très pénible au malade. On aspire le contenu de la caisse : le tympan se déprime sous la vue ; de la sorte un brassage est réalisé, du pus et du bactériophage ; pour finir, on laisse dans la caisse $3/4$ de cc. de liquide, ce qui reste dans la seringue (environ $1/4$ de cc.) est déposé dans un tube de verre, pour être examiné : c'est un mélange de suspension de bactériophage et de pus.

Aucun autre traitement n'est pratiqué, sauf l'instillation de collargol dans le nez.

Pas d'amélioration le 5 février : on fait une nouvelle injection.

Le malade souffre moins le 6, mais la mastoïde restant sensible, le malade est présenté à M. le docteur Moulonguet, qui conseille une injection encore et l'auto-hémothérapie. Ainsi fut fait.

Le 6 février, le malade dit ne plus sentir de douleurs ; la nuit a été bonne. À l'examen local, réaction mastoïdienne très atténuée ; le tympan est beaucoup moins rouge et ne bombe plus. Mais le malade accusant une température à 39° , la paracentèse est pratiquée. La plaie tympanique saigne peu : elle ne donne passage, ni à du pus, ni à de la sérosité.

Le malade ne se présente plus à la consultation.

On le retrouve cependant le 14 février dans un service, de médecine de l'hôpital Boucicaut, où il est soigné pour congestion pulmonaire.

L'oreille droite a coulé le soir de la paracentèse : elle coule encore abondamment par une perforation assez large. La réaction mastoïdienne a disparu.

Le bactériophage est abandonné.

THROISIÈME PARTIE

CHAPITRE IV

Discussion des observations

Les 14 observations que nous venons de passer en revue nous montrent neuf succès absolus contre cinq échecs, soit une proportion globale de 65 %. Mais les conditions très variées de cette étude nous obligent à une analyse de ce résultat d'ensemble.

1. Les cas aigus ou subaigus sont très favorables à la thérapeutique (obs. 4, 5, 11, 13). L'évolution est rapide, la guérison absolue, la cicatrisation parfaite.

Le traitement peut à la rigueur être simplifié : la seule instillation de bactériophage nous a parfois suffi, et nous avons négligé l'auto-hémothérapie. C'est une erreur, et l'obs. 14 nous démontre le risque que l'on affronte. La guérison aurait peut-être été obtenue, puisque l'amélioration relative que l'on a obtenue date de la première piqûre.

2. Les cas chroniques donnent une bonne proportion de succès (5 cas sur 9), 55 % de guérisons totales : la gravité ou l'ancienneté du cas n'entrent pas en jeu dans les résultats thérapeutiques : les otorrhées les plus anciennes ont pu être tarées. Ici l'auto-hémothérapie est indispensable, l'obs. 6 le montre : la régularité du traitement est absolument nécessaire (obs. 7 : malade traité d'abord irrégulièrement, guérit par une reprise énergique et suivie de la phagothérapie avec auto-hémo).

Avec ces précautions, l'on obtient un bon nombre de guérisons, les unes très rapides (obs. 6 et 8), les autres plus lentes (l'obs. 7 a nécessité une longue persévérance). Ces guérisons sont complètes : nous voulons dire qu'avec l'otorrhée, disparaissent les vertiges et les bourdonnements. Quelle

que soit l'époque du traitement où ces heureux résultats s'obtiennent, l'action du bactériophage semble se déclencher subitement.

Dans des cas moins favorables, nous avons obtenu la diminution de l'écoulement (obs. 1 et 3), voire le tarissement d'un seul côté (obs. 12), et à tout le moins nous avons débarrassé toujours le malade des céphalées, des vertiges et des bourdonnements qui aggravaient encore sa pénible infirmité (obs. 1, 12).

Conclusions générales

1. L'emploi du bactériophage dans les otites moyennes suppurées constitue un traitement logique : on y est amené par le succès de la phagothérapie dans diverses maladies infectieuses.

2. C'est un traitement facile. Il nécessite l'emploi de bactériophages polyvalents portés au contact des lésions, et l'auto-hémothérapie que justifie la présence fréquente d'antiphages, générateurs d'échecs.

Or, l'efficacité des stock-bactériophages rend réalisable la première condition du traitement. La seconde ne constitue pas davantage un obstacle.

3. C'est un traitement efficace. Il semble agir dans 80 % des cas aigus ou subaigus, dans 60 % des cas chroniques. Une amélioration à tout le moins ne manque jamais d'en résulter.

4. Il apporte la guérison là où la thérapeutique usuelle échoue. Presque tous les malades observés avaient subi sans résultats les traitements les plus divers : certains d'entre eux ont dû au bactériophage d'éviter l'évidement pétro-mastoïdien.

5. Ce traitement enfin est sans risques. Sans action nocive sur l'état général, il offre la très précieuse qualité de respecter les tissus avec lesquels il entre en contact, les muqueuses de l'oreille et le revêtement cutané du conduit dans le cas qui nous occupe. Le bactériophage est actuellement le seul agent microbicide auquel on puisse rendre cet hommage. Aussi doit-on répéter avec le Professeur GUGEROT que « les travaux de D'HERELLE sont la plus belle découverte bactériologique depuis PASTEUR ».

VU : Le Président de Thèse,

SÉBILEAU.

VU : Le Doyen,

BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.



TABLE DES MATIÈRES

De l'emploi du bactériophage de d'Hérelle comme traitement des otites moyennes suppurées.

PREMIÈRE PARTIE

	Pages
1. Le phénomène de bactériophagie.....	11
sa découverte par d'Herelle ;	
son étude au laboratoire.	
2. Le bactériophage, agent du phénomène, est un être vivant. — L'unité de l'espèce : la diversité des races..	15
3. La bactériophagie « in vivo ».....	19
son étude au cours des maladies infectieuses ;	
conséquences pratiques : emplois thérapeutiques du bactériophage.	
4. Les échecs de la méthode : les antiphages : action de l'auto-hémothérapie comme adjuvant du bactériophage	25

DEUXIÈME PARTIE

Préparation des suspensions de bactériophages utilisées en clinique	33
---	----

TROISIÈME PARTIE

1. Déductions sur la technique de la phagothérapie appliquée au traitement des otites moyennes suppurées..	35
2. Description de cette technique.....	37
3. Observations cliniques.....	41
4. Discussion des observations.....	49
Résultats et conclusion.....	51

BIBLIOGRAPHIE

D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement. (Traité : Masson, 1926).

— 1917 Sur un microbe invisible antagoniste des b. dysentériques. (*C. R. Acad. Sciences*, t. 165).

— 1918 *C. R. Acad. Sciences*, t. 167.

— 1919 *C. R. Acad. Sciences*, t. 168.

— 1920 *C. R. Soc. Biol.*, p. 52 et p. 97.

— 1921 *C. R. Acad. Sciences*, t. 172.

— 1925 *C. R. Soc. Biol.*, XCIII, p. 509.

— 1927 Le Bactériophage et son comportement (*Bruxelles Médical*, 1927, p. 372).

— 1929 Le Bactériophage (*Concours médical*, 11 août 1929, n° 32).

— 1930 Le phénomène de Bactériophagie et sa signification biologique. (*Bull. et Mém. de la Soc. nat. de Chir.*, n° 24, juillet).

— Principes de la thérapeutique par le bactériophage (*Courrier Médical*, n° 32, 10 août).

ARLOING-DUFOUR, BOUVIER et SEMPÉ. — *C. R. Soc. Méd.* Lyon, 1924.

ARLOING et CHAVANNE, ARLOING et SEMPÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925.

ANDRÉ BASSET. — Thérapeutique par le bactériophage. (*Revue coloniale de Méd. et de Chir.*, déc. 1929).

BECKERICH et HAUDUROY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922.

— *Bulletin Médical*, n° 11, 1923.

BILOUET. — Thèse, Lille, 1925.

BORDET et CIUCA. — *C. R. Soc. Biol. belge*, 1920.

BURNET. — Bacteriophage in its clinical aspects. (*The Medical Journal of Australia*, n° 13, mars 1929).

CAMUS (Pierre). — Le bactériophage d'Herelle et ses applications en oto-rhino-laryngologie. Thèse, Paris, 1926.

COCHARD. — Thèse, Paris, 1930.

COSTA CRUZ (DA). — *Brazil medico*, juillet 1922.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1925.

DAMADE. — Thèse, Bordeaux, 1919.

DALSACE. — Thèse, Paris, 1925.

DE PARREL. — L'évolution thérapeutique (avril 1927).

— La Clinique (juin 1927).

- DUMAS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920.
- ELIASCO et POZERSKI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921.
- FLU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927.
- GOSSET. — *Bull. et Mém. de la Soc. nat. de Chirurgie* (16 novembre 1929, 29 janvier 1930).
- GOSSET et RAIGA. — *Ibidem* (4 avril 1929).
- GRATIA. — *Soc. nat. de Chirurgie* (5 mars 1930).
- GRENET et ISAAC GEORGES. — *Presse Médicale*, août 1930.
- HALPHEN et DJIROPOULOS. — *Soc. Lar. Hôp. Paris* (15 avril 1929).
- HAUDUROY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 1925.
- Le Bactériophage de d'Herelle, 1925.
- Concours médical, 1924.
- *Presse Médicale*, 1925, 1931.
- LEVENT. — *Gazette des Hôp.*, 28 août 1926.
- PHILIBERT. — Le principe bactériophage. (*Médecine*, 1924).
- PRAUSNITZ. — The nature of the Bacteriophage. (*The Lancet*, septembre 1927).
- RAIGA. — *Journal des Praticiens*, 1^{er} décembre 1928.
- *Presse Médicale*, février 1929.
- *Progrès Médical*, mars 1929.
- *Revue de Stomatologie*, août 1929.
- *Presse Médicale*, février 1930.
- *Revue Médicale universelle*, sept.-nov. 1930.
- RICE. — *The American Journal of the Med.*, Soc. Philad. N.-Y., mars 1930.
- ROSENTHAL. — *C. R. Soc. Biol.*, oct. 1928, avril 1929.
- SAUVÉ. — *Soc. nat. Chir.*, 5 mars 1930.
- SAUVÉ-JACQUEMAIRE. — *Soc. nat. Chir.*, 20 nov. 1929.
-

